

Die Konstitution des Alkaloides Juliprosopin aus Prosopis juliflora A. DC.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
RITA OTT-LONGONI
von Murgenthal AG

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1981
Zentralstelle der Studentenschaft



Die Konstitution des Alkaloides Juliprosopin aus Prosopis juliflora A. DC.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
RITA OTT-LONGONI
von Murgenthal AG

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1981
Zentralstelle der Studentenschaft

Die Konstitution
des Alkaloids Jaborosin
aus Jaborosa jaborosa A. DC.

Veröffentlicht in:
Jahrbuch für
Pharmazie und
Toxicologie

Band 10
Heft 1
1911



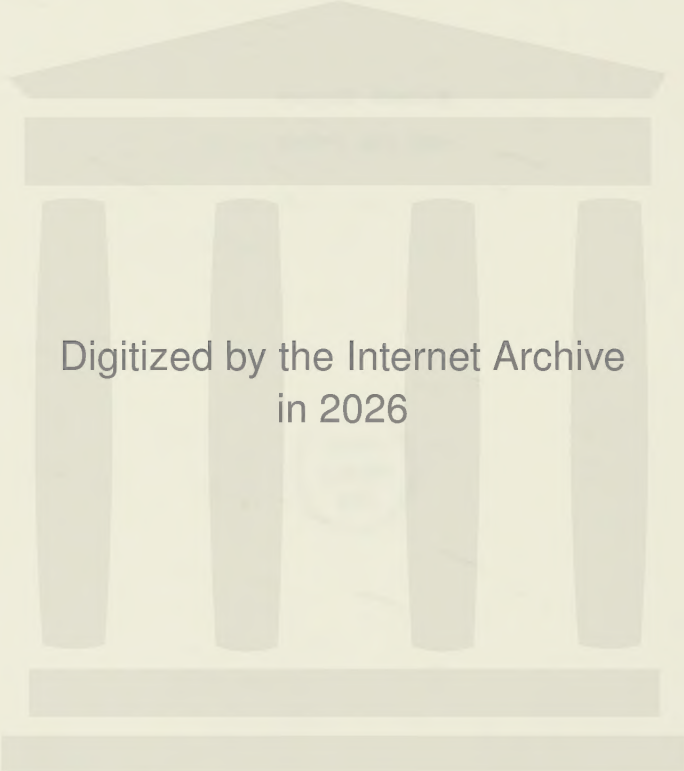
Dr. J. J. Jaborosa
Leiden

1911

Verlag von J. J. Jaborosa, Leiden

Druck von J. J. Jaborosa, Leiden

Meinen Eltern
und für Peter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Herrn Prof. Dr. Manfred Hesse danke ich für sein stetes Interesse und seine Unterstützung, welche er der vorliegenden Arbeit entgegengebracht hat.

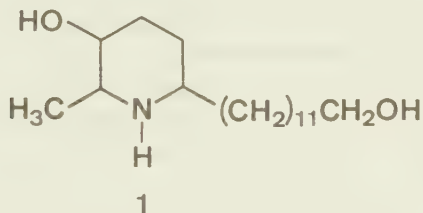
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Theoretischer Teil	9
1. Einleitung	
2. Juliprosopin und einfache Derivate	14
3. ^1H -NMR.-Spektren	16
3.1. Juliprosopin	16
3.2. Tetraacetyljuliprosopin	18
4. Hofmann-Abbau	20
4.1. Abbauprodukte	20
4.2. ^1H -NMR.-Spektren	22
5. ^{13}C -NMR.-Spektren	23
5.1. Piperidinringe	23
5.2. Indolizidinteil	28
6. Massenspektren	30
7. Biogenetische Aspekte	33
8. Zusammenfassung	35
B. Experimenteller Teil	37
C. Literaturverzeichnis	47

A. Theoretischer Teil [1]

1. Einleitung

Prosopis juliflora A. DC. ist ein Strauch, der zur Familie der Leguminosae gehört. Kürzlich haben Ahmad et al. über die Isolierung von drei Alkaloiden aus dieser Pflanze berichtet [2] und für eines, Julifloridin, aufgrund von spektroskopischen Daten die planare Struktur 1 vorgeschlagen. Die beiden anderen

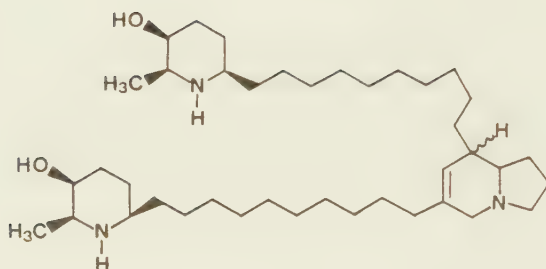


Alkaloide, Juliflorin und Julifloricin sollen ebenfalls 3-Hydroxy-2-methyl-piperidine sein, daneben aber "kompliziertere Strukturen" haben. Andere chemische Untersuchungen an dieser Pflanze sind nicht bekannt.

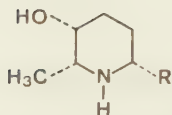
Aus den Blättern der gleichen Pflanze, die aus Madras/Indien stammen, wurden vier Alkaloide (Juliprosopin, Isojuliprosopin, Juliprosin, Isojuliprosin) isoliert, wobei dasjenige, welches die pakistanischen Autoren beschrieben haben [2], nicht gefunden wurde.

Im folgenden wird über die Strukturableitung eines dieser vier Alkaloide, des Juliprosopin, für welches die Struktur 2 (relative Konfiguration) vorgeschlagen wird, berichtet. Juliprosopin ist einerseits ein 6-Alkyl-3-hydroxy-2-methylpiperidin-Alkaloid ("Prosopis"-Alkaloid), andererseits ein Indolizidin-Alkaloid. In allen bis jetzt untersuchten Prosopis-Arten wurden fast aus-

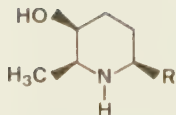
Schema 1



2 Juliprosopin



- | | | |
|---|--|-------------|
| 3 | $R = -(\text{CH}_2)_{10}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$ | Cassin |
| 4 | $R = -(\text{CH}_2)_9\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CHC}_2\text{H}_5$ | Prosafrin |
| 5 | $R = -(\text{CH}_2)_9\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{C}_2\text{H}_5$ | Prosafrinin |
| 6 | $R = -(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$ | Spicigerin |
| 7 | $R = -(\text{CH}_2)_{10}\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CHCH}_3$ | Carnavalin |

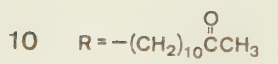
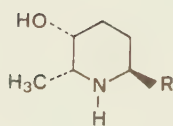


- | | | |
|---|--|-------------|
| 8 | $R = -(\text{CH}_2)_{12}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$ | Spectalin |
| 9 | $R = -(\text{CH}_2)_{12}\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CHCH}_3$ | Spectalinin |

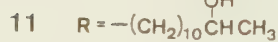
schliesslich 6-Alkyl-3-hydroxy-2-methyl-piperidin-Alkaloide gefunden, die Alkylseitenkette enthält immer zwölf Kohlenstoffatome und eine Sauerstofffunktion, die drei Substituenten am Piperidinkern stehen immer cis zueinander. Aus *Prosopis africana* wurde Cassin (3), Prosafrin (4) und Prosafrinin (5) isoliert [3], Cassin (3) kommt ebenfalls in *Prosopis rusciifolia* [4] und *Prosopis nigra* [5] vor, Spicigerin (6) wurde in *Prosopis spicigera* gefunden [6]. Diese Alkaloide kommen auch in *Cassia*-Arten, die ebenfalls zur Familie der Leguminosae gehören, vor. So findet man in *Cassia carnaval* [7] Cassin (3) und Carnavalin (7), auch *Cassia excelsa* [8] enthält Cassin. Aus *Cassia spectabilis* [9] [10] wurden Piperidin-Alkaloide isoliert, die eine Seitenkette mit 14 anstatt nur 12 Kohlenstoffatomen enthalten: Spectalin (8) und Spectalinin (9); ausserdem ist in Iso-6-cassin (10) und Iso-6-carnavalin (11), aus der selben Pflanze, die Stereochemie im Piperidinring anders (die Alkylseitenkette steht trans zur Methyl- und Hydroxylgruppe). Carpain (12) ist ein dimeres Alkaloid mit gleichem Piperidin-Gerüst und kommt als Ausnahme in Pflanzen vor, die nicht zur Familie der Leguminosae gehören. Carpain wurde aus *Carica papaya* (Caricaceae) [11] *Azima tetracantha* (Salvadoraceae) [12] und *Cerbera* (Apocynaceae) isoliert.

Aus *Prosopis africana* [3] [13] kennt man Alkaloide, die vom 6-Alkyl-3-hydroxy-2-methyl-piperidin-Gerüst abweichen, indem die Methylgruppe durch eine Hydroxymethylengruppe ersetzt ist, z.B. in Prosopin (13) oder Prosopinin (14).

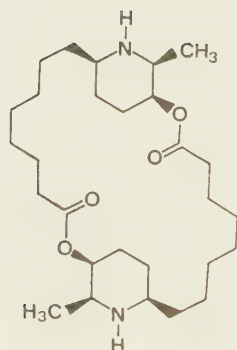
Schema 2



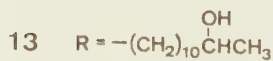
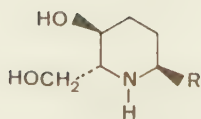
Iso-6-cassin



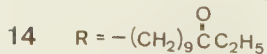
Iso-6-carnavalin



12 Carpain



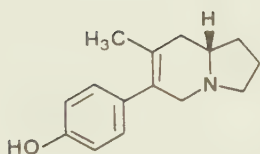
Prosopin



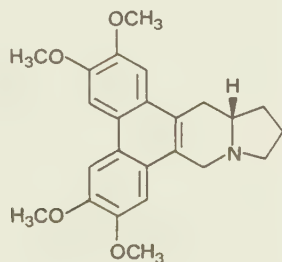
Prosopinin

Der Indolizidin-Gerüstteil wurde bis jetzt noch nie in Prosopis-Arten gefunden. Indolizidin-Alkaloide, die im 6-Ring substituiert sind, kommen jedoch in anderen Pflanzen vor, als Beispiel sollen Ipalbidin (15), Tylophorin (16), Elaeokanin A (17) und Elaeocarpin (18) dienen [14].

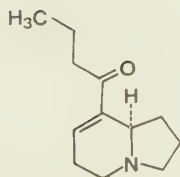
Schema 3



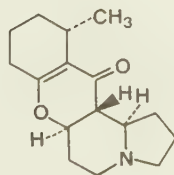
15 Ipalbidin



16 Tylophorin



17 Elaeokanin A



18 Elaeocarpin

2. Juliprosopin und einfache Derivate

Juliprosopin (2)¹⁾ ($C_{40}H_{75}N_3O_2$, M = 629) ist ein farbloser Lack, der oberhalb 220 nm keine UV.-Absorption und im Infrarot-Spektrum neben starken C,H-Absorptionen keine charakteristischen Banden zeigt.

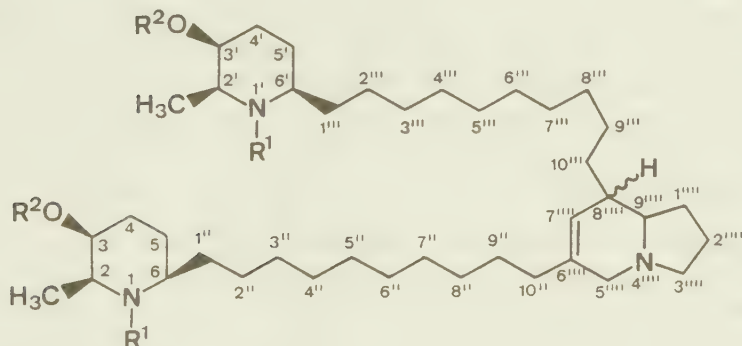
Durch Acetylierung bildete sich das N,N',O,O'-Tetraacetyl-Juliprosopin (19; M = 797, IR.: 1730 (Ester), 1625 cm^{-1} (N,N-disubst. Amid)], welches bei der partiellen Hydrolyse in die N,N'-Diacetylverbindung 20 (M = 713, IR.: 1620 cm^{-1}) überging, Schema 4. Die sekundäre Natur von zwei Aminogruppen geht auch aus der Bildung von N,N'-Dimethyl-Juliprosopin (21, M = 657) aus 2 mit $CH_2O/HCOOH$ hervor. Bei der katalytischen Hydrierung nahm 2 1 Mol Wasserstoff auf und lieferte das 6''',7'''-Dihydroderivat 22 (M = 631), welches durch Acetylierung in N,N',O,O'-Tetraacetyl-6''',7'''-dihydro-Juliprosopin (23, M = 799, IR.: 1735, 1630 cm^{-1}) überging. Die Verbindung 23 konnte ebenso wie 19 durch partielle Hydrolyse in die entsprechende Diacetylverbindung 24 (M = 715) transformiert werden. Durch $CH_2O/HCOOH$ -Behandlung wurde aus 22 die N,N'-Dimethylverbindung 25 (M = 659) erhalten.

Durch Oxidation mit Jones-Reagens wurde 20 zum Diketon 26 (M = 709, IR.: 1630, 1720 cm^{-1}), umgesetzt. Die Methylierung von 20 mit CH_3I ergab das monoquaternäre Salz 27 (Schema 5), welches für den Hofmann-Abbau (s.u.) eingesetzt wurde.

- 1) Der systematische Name von 2 lautet: 6,8-Bis[10'-(5"-hydroxy-6"-methyl-2"-piperidyl)decyl]-1,2,3,5,8,9-hexahydroindolizin. Da es sich bei 2 um einen Vertreter der [6-Alkyl-3-hydroxy-2-methylpiperidin]-Alkaloide handelt, stützt sich die Numerierung auf den in Anlehnung an die IUPAC-Regeln für Verbindungen mit identischen Einheiten (C-0.7) hergeleiteten Namen 3,3'-Dihydroxy-2,2'-dimethyl-6,6'-[10'',10''-(1''',2''',3''',5''',8''',9'''-hexahydroindolizin-6''',8'''-diyl)didecyl]dipiperidin. Die Secoverbindung 28 und ihre Abkömmlinge wurden analog 2 numeriert.

Aus diesen Befunden geht hervor, dass Juliprosopin (2) zwei sekundäre Hydroxyl-, zwei sekundäre und eine tertiäre Amino-
gruppe enthält. Ferner ist eine C,C-Doppelbindung vorhanden,
Schema 4.

Schema 4^{a)}



2	$R^1 = R^2 = H$, Juliprosopin	22	$R^1 = R^2 = H$, 6''', 7'''-dihydro
19	$R^1 = R^2 = COCH_3$	23	$R^1 = R^2 = COCH_3$, 6''', 7'''-dihydro
19-d ₁₂	$R^1 = R^2 = COCD_3$	24	$R^1 = COCH_3$, $R^2 = H$, 6''', 7'''-dihydro
20	$R^1 = COCH_3$, $R^2 = H$	25	$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, 6''', 7'''-dihydro
20-d ₆	$R^1 = COCD_3$, $R^2 = H$	26	$R^1 = COCH_3$, C(3)=O, C(3')=O
21	$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$		

a) Die angegebene Konfiguration ist relativ und für beide Piperidinringe unabhängig.

3. ^1H -NMR.-Spektren

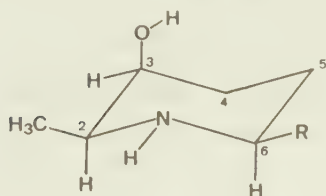
3.1. Juliprosopin

Die ^1H -NMR.-Spektren (200 MHz, CDCl_3) von Juliprosopin (2) und von den Derivaten 19 bis 22 und 24 sind dadurch gekennzeichnet, dass die Absorptionen der meisten aliphatischen Protonen (ca. 55 H) in einem m zwischen ca. 2,2 und 1,1 ppm liegen, wovon mindestens 32 H in einem s-artigen m bei 1,26 erscheinen. In einigen Fällen erkennbar sind die Absorptionen der Methylgruppen an C(2) und C(2'). Von diesem m abgetrennt sind die Signale von Protonen an der Doppelbindung und von Protonen an Kohlenstoffatomen, die an Heteroatome (O oder N) gebunden sind, ausser H-C(9''') und ein H-C(3''').

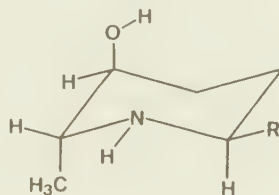
Im Spektrum von 2 erscheint das vinyllische H-C(7''') als s bei 5,34 ppm. Die zum N-Atom α -ständigen Protonen an C(5''') absorbieren als d ($J = 16 \text{ Hz}$) bei 3,32 (H_{eq}) bzw. bei 2,62 ppm (H_{ax}). Die grosse geminale Kopplungskonstante kommt durch das benachbarte π -Orbital der Doppelbindung zustande. Von den beiden Protonen an C(3''') findet man nur ein Signal bei 3,17 ppm (dxd, je $J = 8 \text{ Hz}$), das zweite muss im m zwischen 2,2 und 1,1 ppm liegen. Dieses Signal bei 3,17 ppm wird dem äquatorialen H-C(3''') zugeordnet, da allgemein gilt, dass Protonen cis zu einsamen Elektronenpaaren an Stickstoffatomen bei tieferem Feld absorbieren als trans-ständige. Ebenfalls im Aliphaten-m muss das Signal von H-C(9''') liegen, daraus folgt, dass dieses Proton trans zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoffatom steht und damit die Ringe trans verknüpft sind [15].

Die sich entsprechenden Signale an den C-Atomen 2,2' und 3,3' sowie 6,6' erscheinen jeweils bei gleichem Feld, was den Schluss nahelegt, dass die relative Konfiguration an beiden Ringen gleich ist. Für H-C(3)/H-C(3') wird ein breites s ($\omega_{\frac{1}{2}} = 7 \text{ Hz}$) bei 3,54 für H-C(2)/H-C(2') ein qa ($J = 7 \text{ Hz}$) bei 2,74, für H-C(6)/H-C(6') ein m zwischen 2,61-2,42 ppm und für die Methylgruppen ein d bei 1,09 ppm registriert. Die für 2 gefundenen chemischen Verschiebungen stimmen mit Literatur-

werten für Alkaloide mit gleich substituierten Piperidinringen überein [3] [9] [10]. Aufgrund von Entkopplungsexperimenten beträgt die Kopplungskonstante zwischen H-C(2)/H-C(2') und den Protonen an den Methylgruppen 7 Hz, zwischen H-C(2)/H-C(2') und H-C(3)/H-C(3') < 1 Hz. Es besteht also keine trans-diaxiale Kopplung zwischen den Protonen an C(2) und C(3), und zudem ist die Halbwertsbreite von 7 Hz des H-C(3) charakteristisch für ein äquatoriales H in einem 3-Piperidinol [9] [16], und damit muss die Hydroxylgruppe axial stehen. Für die Piperidinringe in 2 kommen somit die zwei Isomeren A und B in Frage.



A



B

In beiden Epimeren steht, wie gefordert, die Hydroxylgruppe axial und kann damit zum N-Atom eine Wasserstoffbrücke bilden. In A steht der Methylsubstituent äquatorial, in B hingegen axial. Der Alkylrest R wurde in beiden Isomeren äquatorial angeordnet, diese Anordnung geht jedoch nicht direkt aus dem ^1H -NMR.-Spektrum hervor. Wenn in A der Alkylrest axial stehen würde, würde man zur Stereochemie des Iso-6-cassins (10) und des Iso-6-carnavalins (11) gelangen; diese Isomeren haben jedoch andere chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten für H-C(2), H-C(3) und H-C(6) als für Juliprosopin gemessen wurden [9] [10]. Würde in B der Alkylrest axial angeordnet, würde man zu einem Isomeren gelangen, in dem alle Substituenten axial stehen, und man kann in diesem Fall erwarten, dass das Konformere mit äquatorialen Substituenten bevorzugt vorliegen würde. Damit ist aber die Forderung nach der axialen OH-Gruppe nicht mehr erfüllt, und für H-C(3) würde ein breiteres Signal erwartet [17].

Wie oben erwähnt, besteht in 2 zwischen H-C(2)/H-C(2') und H-C(3)/H-C(3') eine Kopplung < 1 Hz. Normalerweise hat die vicinale Kopplungskonstante $J_{2ax,3eq}$ und $J_{2eq,3ax}$ in substituierten Piperidinen einen Wert von 2 bis 3 Hz [18]. In Juliprosopin ist die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ also kleiner als erwartet, d.h. der Diederwinkel zwischen diesen Protonen muss deutlich grösser als normal sein. Diese Abweichung kann mit der O-H...N-Wasserstoffbrückenbindung erklärt werden: Im Isomeren A wird durch eine Annäherung des Hydroxyl-Protons an das Stickstoffatom der Diederwinkel zwischen H-C(2) und H-C(3) vergrössert, im Isomeren B hingegen würde er verkleinert, und damit müsste die Kopplungskonstante grösser werden. Daraus folgt, dass die Piperidinringe des Juliprosopins wahrscheinlich in der Form A vorliegen. - Konfigurationsbestimmungen an 2,6-dialkylierten Piperidinen mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren haben auch Eugster et al. durchgeführt [18a].

3.2. Tetraacetyljuliprosopin

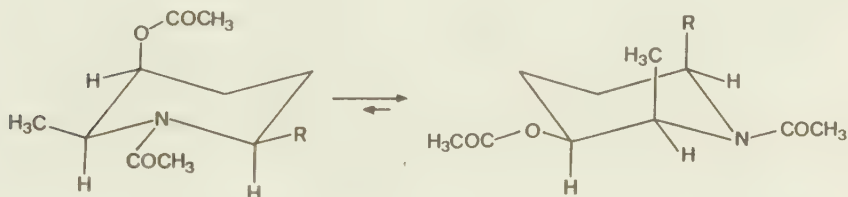
Im N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosopin (19) erscheinen H-C(2)/H-C(2') bei 4,23 (dxqa) und 4,97 (dxqa)²⁾, H-C(6)/H-C(6') bei 4,7-4,5 (m) und 3,8-3,6 (m)²⁾ und H-C(3)/H-C(3') bei 4,9-4,7 ppm (m). Durch Entkopplungsexperimente im Spektrum von 19 wurde gezeigt, dass die Kopplungskonstante H-C(2)/H-C(3) ca. 5 Hz beträgt.

Bei N-acylierten 2-Alkyl- resp. 2,6-Dialkylpiperidinen wurde gefunden, dass durch Acylierung eine Konformationsumkehr des Ringes (Alkylgruppe axial) stattfindet, um eine Entspannung der sterischen Hinderung zwischen den äquatorialen Substituen-

- 2) Die Aufspaltung der H-C(2)/H-C(2') und H-C(6)/H-C(6')-Signale im Spektrum von 19 ist durch das Vorliegen von (E,Z)-Isomerie bezüglich der Amidbindung bedingt. Dieser Effekt wurde für alle α -Protonen neben Amidstickstoff beobachtet. Ebenfalls eine Verdoppelung von Signalen wurde in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von 20 und 28 registriert.

ten und der planaren Amidgruppe zu erreichen [19]. Diese Konformationsänderung findet auch statt, wenn damit noch andere grosse Substituenten aus der äquatorialen in die axiale Lage wechseln müssen.

Aus den experimentellen Daten für N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosopin (19) kann ebenfalls eine solche Konformationsumkehr angenommen werden.



Das Proton an C(3)/C(3') wechselt damit in die axiale Lage, und im Spektrum wird aus dem breiten s ($\omega_{\frac{1}{2}} = 7$ Hz) ein m ($\omega_{\frac{1}{2}} = \text{ca. } 20$ Hz) [9] [17]. Die Kopplungskonstante von 5 Hz zwischen H_{eq} -C(2) und H_{ax} -C(3) stimmt gut mit beobachteten Werten von 4-5 Hz für $J_{2\text{eq},3\text{ax}}$ in substituierten Piperidinen überein [18].

4. Hofmann-Abbau

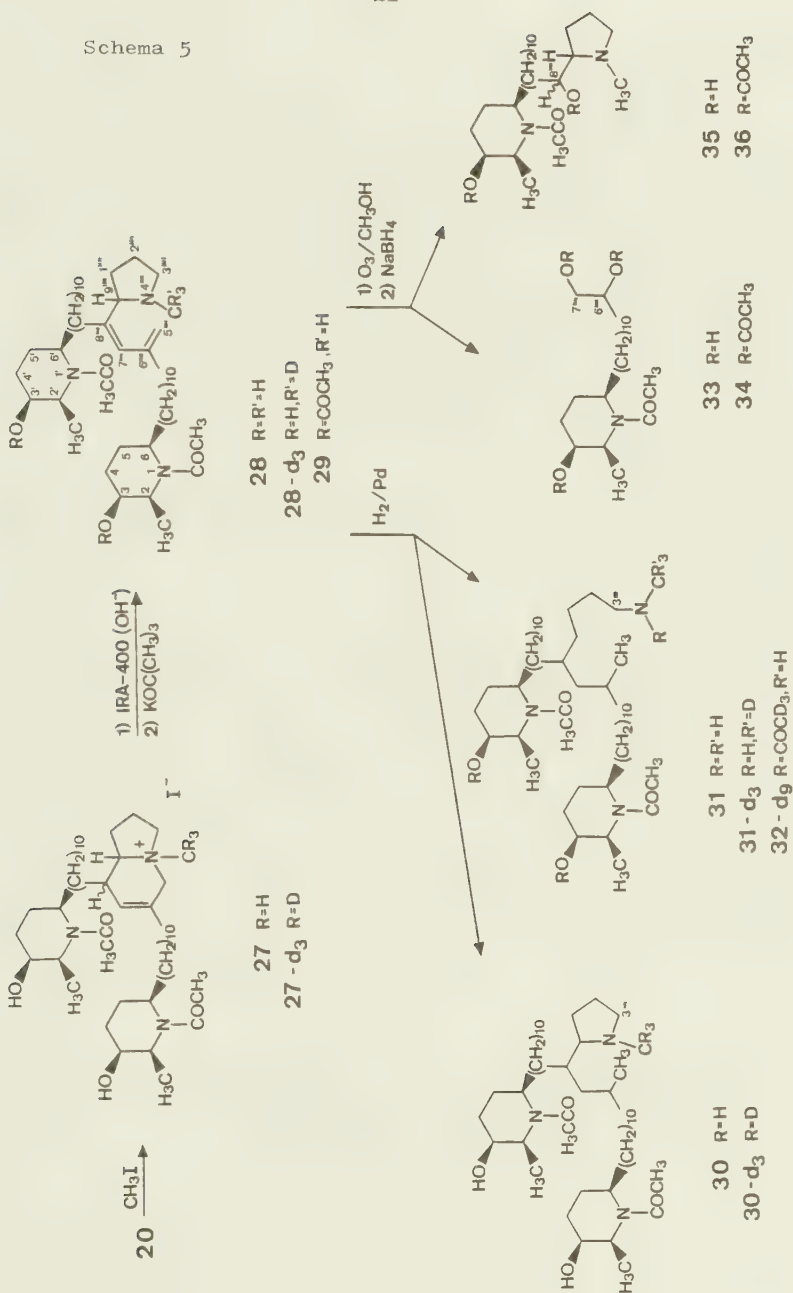
4.1. Abbauprodukte

Das durch Anionenaustausch aus 27 erhaltene Hydroxid wurde mit Kalium-t-butylat einem Hofmann-Abbau unterworfen. Als Hauptprodukt entstand die Base 28 ($M = 727$), welche durch ihr Diacetylderivat 29 ($M = 811$) charakterisiert wurde. Bei der katalytischen Hydrierung von 28 entstanden das Tetrahydro- und das Hexahydroderivat 30 ($M = 731$) bzw. 31 ($M = 733$). 31 ist durch Hydrogenolyse der 4''',9'''-Bindung, gefolgt von Hydrierung der beiden Doppelbindungen, entstanden. Durch Deuterioacetylierung von 31 entstand 32-d₉ ($M = 868$), in welchem ausser den beiden Hydroxylgruppen noch das dritte Stickstoffatom acetyliert wurde.

Entsprechend der Umwandlung 20 30 + 31 wurden durch Behandlung von 20 mit CD_3I 27-d₃ und daraus 28-d₃, 30-d₃ und 31-d₃ bereitet.

Bei der Ozonisierung, gefolgt von $NaBH_4$ -Reduktion der Hofmann-Base 28, entstanden das Triol 33 ($M = 357$) und das Diol 35. Von beiden wurden die Acetyl-Derivate 34 bzw. 36 hergestellt. Aus diesem Experiment geht hervor, dass die beiden Seitenketten des Indolizidinringes gleiche Anzahl von Methylengruppen besitzen.

Scheme 5



4.2. ^1H -NMR.-Spektren

Im ^1H -NMR.-Spektrum von 28 und 29 haben die Protonen an den beiden Piperidinringen die gleichen Verschiebungen wie in 20 und 19. Hingegen sind die chemischen Verschiebungen des zentralen Bereiches der Molekel stark verschieden: Die Methylidengruppe C(5''') gibt sich durch 2 breite s bei 4,90 und 4,65 ppm zu erkennen. Das H-C(7''') absorbiert bei 5,77 ppm ebenfalls als breites s. In Analogie zum Spektrum von Nicotin [20] können die zum Stickstoff α -ständigen Protonen im Pyrrolidin-Ring wie folgt zugeordnet werden: das quasi-axiale H-C(9''') ist trans-ständig zum freien Elektronenpaar des Stickstoffatoms und absorbiert als dxd (je $J \approx 7$ Hz) bei 3,10 ppm. Von den Protonen an C(3''') ist nur dasjenige zu erkennen, welches zum freien Elektronenpaar des Stickstoffatoms cis-ständig ist: 3,24 ppm (dxd, je $J \approx 8$ Hz); das andere H-C(3''') liegt unter dem Aliphaten-m.

Im ^1H -NMR.-Spektrum von 30 sind keine Absorptionen mehr im Vinylbereich zu finden. Die aus der endständigen Methylidengruppe gebildete zusätzliche Methylgruppe wird als 2 d bei 0,85 und 0,84 ppm (je $J = 6$ Hz) beobachtet. Vermutlich handelt es sich um ein Diastereomerengemisch, denn das Signal der N-Methylgruppe wird als 3 s (2,25, 2,24, 2,23 ppm) registriert. Im Spektrum des Hydrogenolyseproduktes 31 wurden die entsprechenden Signale bei 0,82 (d, $J = 7$ Hz) und 2,45 ppm (s) gefunden. Auffallend an den Spektren von 30 und 31 sind noch die Signale der Protonen an C(3'''): in 30 1 H-C(3''') bei 3,3 - 3,0 ppm (m), in 31 2 H-C(3''') bei 2,60 ppm (t, $J = 7$ Hz).

Im Deuterioacetylierungsprodukt von 31 (32-d₉) wurde die N-Methylgruppe nach 2,96 und 2,90 ppm²⁾ verschoben, die 2 H-C(3) nach 3,33 (t) und 3,24 ppm (t)²⁾.

5. ^{13}C -NMR.-Spektren

5.1. Piperidinringe

In den ^{13}C -NMR.-Spektren von Juliprosopin (2), Dihydrojuliprosopin (22) und N,N'-Dimethyljuliprosopin (21) können alle Signale mit doppelter Intensität C-Atomen der Piperidinringe zugeordnet werden. Als Vergleich dienten die Daten für Spectalin (8) [9]. Die Uebereinstimmung der ^{13}C -Resonanzen der Piperidinringe in 2 und 22 gegenüber 8 ist auffallend gross, was einen weiteren Beweis für die angenommene Konfiguration liefert (vgl. Tabelle). Bei 25,8 ppm findet man in den Spektren von 2 und 22 ein weiteres Signal mit doppelter Intensität, das bei den publizierten Daten für Spectalin fehlt. Dieses Signal kann den Atomen C(2'')/C(2''') zugeordnet werden (gute Uebereinstimmung bei Abschätzung mit Inkrementen [21]).

Durch N-Methylierung des Piperidinringes (N,N'-Dimethyljuliprosopin (21)) werden die Signale für C(2)/C(2') und C(6)/C(6') zu tieferem Feld verschoben. Der β -Effekt für C(2)/C(2') beträgt +6,8 ppm, derjenige für C(6)/C(6') +7,0 ppm. Diese Werte sind in guter Uebereinstimmung mit β -Effekten für C(2) bei einfacheren N-Methylpiperidinen; 2-Methylpiperidin $\rightarrow$ 1,2-Dimethylpiperidin: +6,5 ppm [22] cis-2,6-Methylpiperidin $\rightarrow$ 1,2,6-Trimethylpiperidin: +6,7 ppm [23]. Die restlichen Resonanzen erleiden durch N-Methylierung keine wesentlichen Verschiebungen, ausser noch C(1'')/C(1'''), die einen γ -Effekt von -3,2 ppm zeigen und C(3)/C(3'), die zu tieferem Feld verschoben werden, was vermutlich mit der Aenderung der Stärke der Wasserstoffbrücke zu erklären ist.

Werden die Piperidinringe N-acetyliert (N,N'-Diacetyljuliprosopin (20) und Hofmann-Produkt 28), fällt neben der Verdoppelung der Signale²⁾ eine relativ grosse Hochfeldverschiebung für C(2)/C(2') (-3,5/-8,9 ppm), C(6)/C(6') (-2,9/-8,4 ppm) und C(4)/C(4') (-4,5/-4,6 ppm) auf. N-Acetylierung bewirkt normalerweise nur einen kleinen abschirmenden Effekt, der vor allem für C(4)/C(4') nicht mehr so gross sein dürfte (vgl.

Tabelle. ^{13}C -NMR,-Daten

C-Atome	<u>2</u>	<u>22</u>	Spectalin <u>8</u>
C(1''')	33,2(t) ^{a)}	29,0	-
C(2''')	21,5(t)	20,9	-
C(3''')	54,5(t) ^{b)}	54,3	-
C(5''')	55,3(t) ^{b)}	59,7	-
C(6''')	136,0(s)	36,1(d)	-
C(7''')	123,8(d)	37,7(t)	-
C(8''')	42,6(d)	41,3	-
C(9''')	65,5(d)	69,7	-
C(2), C(2')	57,2(d)	57,1(d)	57,0(d)
C(3), C(3')	67,8(d)	67,8(d)	67,6(d)
C(4), C(4')	32,2(t)	32,1(t)	32,3(t)
C(5), C(5')	26,2(t) ^{c)}	26,1(t) ^{c)}	26,5(t)
C(6), C(6')	55,7(d)	55,7(d)	55,7(d)
C(1''), C(1''')	37,1(t)	36,9(t)	37,1(t)
C(2''), C(2''')	25,8(t) ^{c)}	25,8(t) ^{c)}	-
C(3'')-C(8''), C(3''')-C(8''')	} 30,0-29,4	} 30,0-29,6	30,0
C(9'')			
C(9')	26,6(t)	} 27,0, 26,6	-
C(10'')	35,1(t)		-
C(10''')	28,0(t) ^{a)}	} 34,6, 33,3	-
H ₃ C-C(2), H ₃ C-C(2')	18,7(qa)	18,7(qa)	19,0(qa)

a), b), c): Diese Signale können auch umgekehrte Zuordnungen haben.

Forts.

Tabelle. ^{13}C -NMR.-Daten

C-Atome	<u>21</u>	<u>20</u>	<u>28</u>
C(1''')	33,2 ^{a)}	33,1(t) ^{a)}	37,8(t)
C(2''')	21,5(t)	21,3(t)	26,6(t)
C(3''')	54,6(t) ^{b)}	54,4(t) ^{b)}	56,9(t)
C(5''')	55,3(t) ^{b)}	55,2(t) ^{b)}	111,8(t)
C(6''')	136,1(s)	135,8(s)	145,9(s)
C(7''')	123,9(d)	123,8(d)	128,4(d)
C(8''')	42,6(d)	42,4	141,9(s)
C(9''')	65,6(d)	65,5(d)	66,7(d)
C(2), C(2')	64,0(d)	53,7(d)	53,6(d)
		48,3(d)	48,3(d)
C(3), C(3')	70,3(d)	69,6(d)	69,7(d)
		69,0(d)	69,0(d)
C(4), C(4')	31,8(t)	27,7, 27,6	27,7
C(5), C(5')	25,1(t) ^{c)}	23,0, 22,9	22,9(t)
		52,8(d)	52,9(d)
C(6), C(6')	62,7(d)	47,3(d)	47,3(d)
		35,1	35,2(t)
C(1''), C(1''')	33,9(t)	34,6	34,7(t)
		25,9	25,9(t)
C(2''), C(2''')	24,9(t) ^{c)}		
C(3'')-C(8''),	} 30,2-29,6	} 30,0-29,5	} 29,7-29,3
C(3''')-C(8''')			
C(9''')			
C(9'')	26,7	26,5	28,8(t)
C(10'')	35,2(t)	35,1	28,1(t)
C(10''')	28,1 ^{a)}	27,9 ^{a)}	
H ₃ C-C(2), H ₃ C-C(2')	18,4(qa)	14,4(qa)	14,3(qa)
		13,4(qa)	13,4(qa)
H ₃ C ₂ CON	-	170,0(s)	170,1(s)
		22,4(qa)	22,4(qa)
H ₃ C ₂ CON	-	21,9(qa)	21,9(qa)
H ₃ CN	37,0	-	40,5(qa)

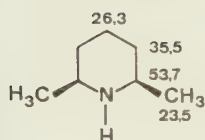
a), b), c): Diese Signale können auch umgekehrte Zuordnungen haben.

auch ^{13}C -Verschiebungen von Piperidin und N-Benzoylpiperidin (Schema 6)).

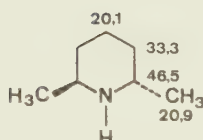
Um diesen zusätzlichen Effekt erklären zu können, wurden die ^{13}C -NMR.-Spektren von cis- und trans-2,6-Dimethylpiperidin (37 und 38) und N-Acetyl-cis-2,6-dimethylpiperidin (39) betrachtet (Schema 6). Im trans-Isomeren 38 ist im Mittel eine Methylgruppe axial angeordnet, und damit verbunden ist eine starke Verschiebung zu höherem Feld vor allem des C(2) und C(4) im Vergleich zum cis-Isomeren, bei dem beide Methylgruppen äquatorial stehen [24]. Durch Acetylierung des cis-Isomeren wird C(4) noch stärker abgeschirmt, das muss damit erklärt werden, dass im N-Acetyl-cis-2,6-dimethylpiperidin (39) die beiden Methylsubstituenten axial stehen und damit auf C(4) einen starken negativen β -Effekt ausüben (sterische Wechselwirkung der axialen Methylgruppen mit dem axialen Proton an C(4)). Entsprechende Hochfeldverschiebungen haben auch Wenkert et al. [22] durch Benzoylierung von 2-Methylpiperidin (41) und Anabasin (42) gefunden. Benzoylierung allein würde nur einen geringen abschirmenden Effekt haben (vgl. 40 und 43), deshalb erklären Wenkert et al. die viel grössere Abschirmung durch Benzoylierung von 41 und 42 ebenfalls durch die axiale Lage der α -Substituenten in 44 und 45.

Für N,N'-Diacetyljuliprosopin (20) muss deshalb ebenfalls die Konformation für die Piperidinringe angenommen werden, in der die Methylgruppe und die Alkylseitenkette axial stehen, damit die Verschiebungen der ^{13}C -Signale befriedigend erklärt werden können (vgl. Diskussion des ^1H -NMR.-Spektrums von N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosopin (19)). Der abschirmende Effekt durch N-Acetylierung ist in 20 vor allem für C(4) wesentlich kleiner als in der Modellverbindung 39. In 20 muss jedoch noch der Einfluss der Hydroxylgruppe berücksichtigt werden. Diese Gruppe, die in Juliprosopin axial steht, ist in der geforderten Konformation von 20 in äquatorialer Lage. In 2-, 3- und 4-Methylcyclohexanolen werden die Kohlenstoffatome stärker entschirmt, wenn die Hydroxylgruppe äquatorial anstatt axial steht [25]; d.h. dem abschirmenden Effekt der beiden axialen

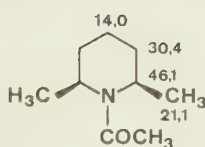
Schema 6



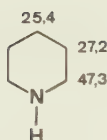
37



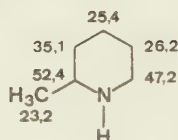
38



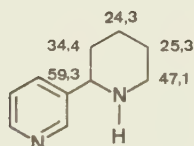
39^{a)}



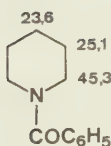
40



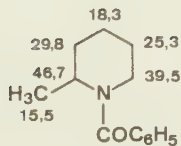
41



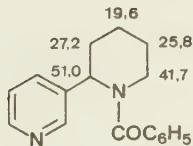
42



43



44



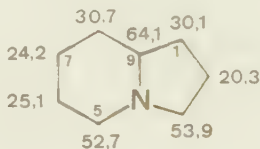
45

a) Die angegebenen ^{13}C -Verschiebungen von 39 wurden bei $+60^\circ\text{C}$ gemessen. Bei einer Messtemperatur von -45°C wurde ebenfalls eine Verdoppelung der Signale wie bei den acetylierten Juli-prosopin-Derivaten erhalten. Der Koaleszenzpunkt für 39 liegt ungefähr bei $+20^\circ\text{C}$.

Alkylsubstituenten wirkt ein entschirmender Effekt der äquatorialen Hydroxylgruppe entgegen, und damit kann die gegenüber 39 geringere Hochfeldverschiebung des C(4) erklärt werden.

5.2. Indolizidinteil

Die Zuordnung der ^{13}C -Resonanzen der Indolizidinringe in Juliprosopin (2) und 6''',7'''-Dihydrojuliprosopin (22) (vgl. Tabelle) erfolgte vor allem durch Vergleich mit denjenigen von Indolizidin (46) [22] und zusätzliche Berücksichtigung von Substituenteneffekten.



46

Im Dihydrojuliprosopin (22) können die drei verbleibenden Signale bei tiefstem Feld den drei C-Atomen neben dem Stickstoffatom zugeordnet werden. Die Signale für C(9''') und C(5''') werden verglichen mit denjenigen im Indolizidin, durch die zusätzlichen Substituenten in 8- resp. 6-Stellung um ca. 6 ppm zu tieferem Feld verschoben und erscheinen bei 69,7 resp. 58,7 ppm. Da der 5-Ring nicht substituiert ist, hat C(3''') ungefähr die gleiche ^{13}C -Verschiebung (54,3 ppm) wie in Indolizidin (53,9 ppm); das gleiche gilt auch für C(1''') und C(2'''), deren Signale bei 29,0 und 20,9 ppm (Indolizidin: 30,1 und 20,3 ppm) erscheinen. Die übrigen C-Atome des 6-Ringes (C(6''') bis C(8''')) werden durch den Einfluss der beiden Alkylseitenketten alle um mehr als 10 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Da keine brauchbaren ^{13}C -Daten für Modellverbindungen eines Indolizidingerüsts mit einer Doppelbindung in 6,7-Stellung

existieren, ist es für den Indolizidinteil von Juliprosopin schwieriger, die ^{13}C -Verschiebungen abzuschätzen und zuzuordnen. Die Signale von $\text{C}(3'')$ und $\text{C}(5'')$ weisen keinen grossen Unterschied mehr auf, so dass eine Zuordnung ohne weitere Untersuchungsmethoden nicht eindeutig möglich ist. Weiter ist nicht einfach abzuschätzen, welchen Einfluss die Doppelbindung auf die Verschiebung von $\text{C}(1'')$ hat, die beiden noch zur Verfügung stehenden Signale bei 33,2 und 28,0 ppm weichen beide etwa gleich stark von der Verschiebung für $\text{C}(1)$ im Indolizidin (30,1 ppm) ab.

Der Pyrrolidinteil vom Hofmann-Abbauprodukt 28 kann wieder, wie schon im ^1H -NMR. mit dem ^{13}C -NMR.-Spektrum von Nicotin [26] korreliert werden. Die N-Methylgruppe erscheint in 28 bei 40,5 ppm (Nicotin 40,0), das Signal für $\text{C}(9'')$ als Dublett bei 66,7 ppm (68,7), die Methylengruppe neben dem Stickstoffatom ($\text{C}(3'')$) bei 56,9 ppm (56,8); die Resonanzen für $\text{C}(1'')$ und $\text{C}(2'')$ werden schliesslich bei 37,8 und 26,6 ppm (35,6 und 22,8) als Triplette gefunden.

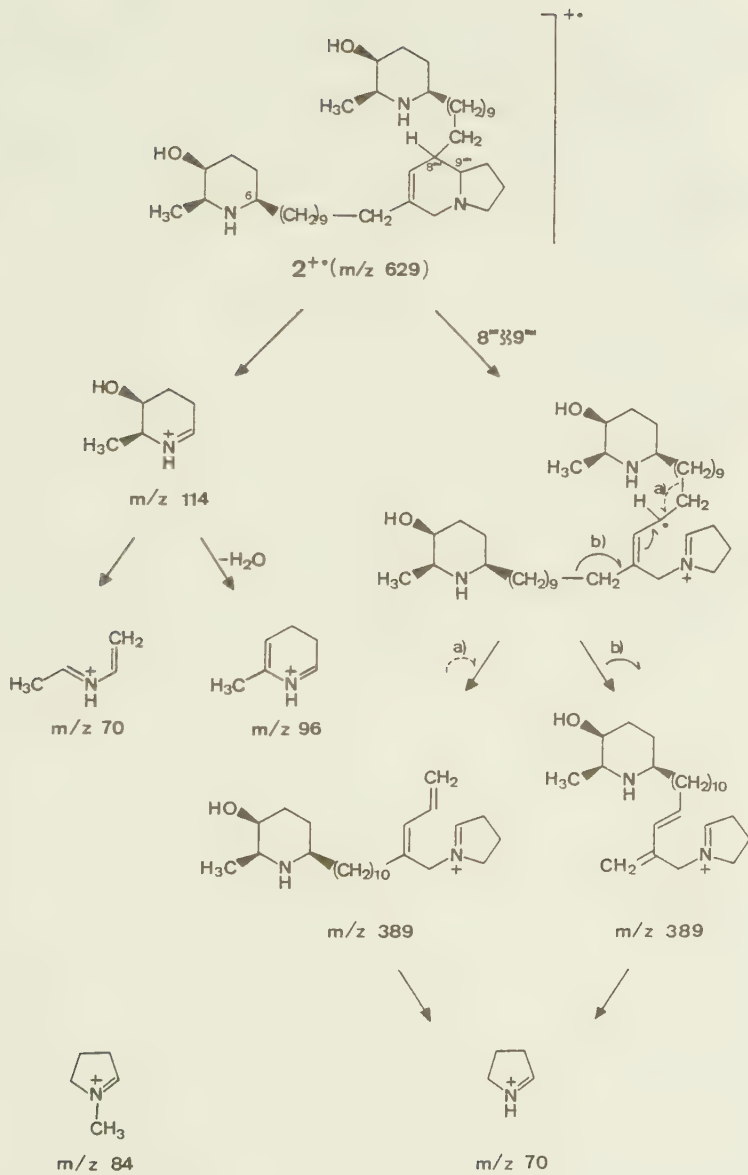
6. Massenspektren

Das massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten von Juliprosopin (2) ist in Schema 7 angegeben. Basispektr. im Spektrum von 2 ist m/z 114. Das Ion 114 enthält den Piperidinring; sein Weiterzerfall geht aus Schema 7 hervor. Alternativ zur Bildung von m/z 114 ist der Zerfall des Indolizidin-Ringes. Das durch Spaltung der allylisch aktivierten und in α -Stellung zum N(4''') befindlichen C(8''')-C(9''')-Bindung primär entstehende isomere Molekelion kann auf zwei Arten weiterzerfallen, wobei, bedingt durch die strukturell gleichen Seitenketten, Ionen gleicher Masse (m/z 389) entstehen. Diese sehr charakteristische Zerfallsreaktion (rel. Intensität: in 1: 95%) weicht erwartungsgemäss im Spektrum des hydrierten Juliprosopins (22) einer unspezifischeren Fragmentierung des Indolizidin-Teiles (vgl. experimenteller Teil).

In den Spektren der Tetraacetylderivate 19 und 23 tritt entsprechend m/z 198 (19- d_{12} : m/z 204) auf, der durch Kettenverlust weiter zu m/z 156 (19- d_{12} : m/z 160) zerfällt. Die N,N'-Diacylderivate zeigen als Basispektr. ebenfalls wie Juliprosopin m/z 114 (20- d_6 : m/z 115), der wieder durch α -Spaltung am Piperidinring (m/z 156; 20- d_6 : m/z 159) und anschliessende Eliminierung von Keten entstanden ist. Durch Methylierung des Piperidinringes wird in den Massenspektren von 21 und 25 der Pik der α -Spaltung am Piperidinring (m/z 128) weitaus am intensivsten. Die Fragmente in den Derivaten 19 bis 21 resp. 23 bis 25, die vom Zerfall des Indolizidinringes herrühren, können mit Berücksichtigung der Acetyl- resp. Methylgruppen analog wie in Juliprosopin (2) resp. Dihydrojuliprosopin (22) interpretiert werden.

Der Spektrencharakter ändert sich deutlich beim Uebergang von 20 zur Hofmann-Base 28. Neben m/z 114 gehört m/z 84 (Schema 7) zum intensivsten Signal des Spektrums. Die Bildung dieses Ions wird negativ durch die C(7'''), C(8''')-Doppelbindung beeinflusst (Bildung eines Vinylradikals); seine Intensität beträgt nur 7,2% Σ_{50} . Im Hydrierungsprodukt 30 hingegen, in dem die gemachten

Schema 7

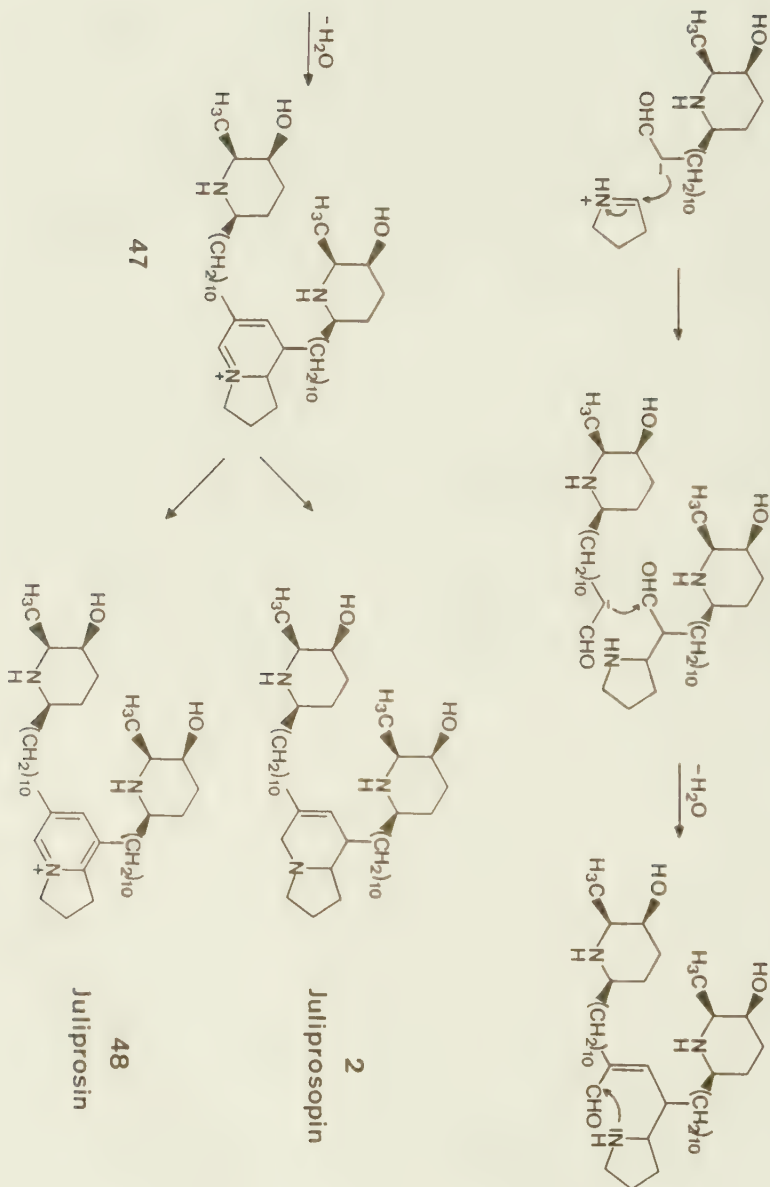


Vorbehalte wegfallen, wächst m/z 84 (in 30- d_3 : m/z 87) auf 18,7% Σ_{50} an. Dies beweist für 28 das Vorliegen eines α -substituierten N-Methyl-pyrrolidin-Ringes. Im Hexahydroderivat 31, welches kein Pyrrolidin enthält, dominieren wieder die Signale, die durch Zerfall der Piperidinringe entstanden sind. Ausserdem wird noch m/z 44 ($CH_2=NH(CH_3)^+$; 31- d_3 : m/z 47; 32- d_9 : m/z 45) beobachtet. Die Interpretation der anderen Signale in allen Massenspektren stützen die getroffenen Strukturzuordnungen.

7. Biogenetische Aspekte

Juliprosopin könnte biogenetisch aus zwei Piperidin-Alkaloiden mit je einer C₁₂-Seitenkette und Dihydropyrrol aufgebaut sein (vgl. Schema 8). Dabei könnte das Zwischenprodukt 47 gebildet werden, aus dem einerseits durch Reduktion Juliprosopin entstehen könnte, andererseits durch Oxidation Juliprosin (48), welches nach bisherigen Untersuchungen ebenfalls in Prosopis juliflora gefunden wurde. Das angenommene Biogenese-Schema wird dadurch gestützt, dass Ahmad et al. aus Prosopis juliflora aus Pakistan 2-Methyl-6-(12'-hydroxydodecyl)-piperidin-3-ol (1) isoliert haben [2]. Ausserdem haben alle Alkaloide aus Prosopis, wie schon erwähnt, eine Seitenkette mit 12 Kohlenstoffatomen. Auf der anderen Seite wurde Dihydropyrrol als Vorläufer bei der Biogenese von anderen Indolizidin-Alkaloiden (Phenanthroindolizidin-Alkaloide, z.B. 16; Elaeocarpus-Alkaloide, z.B. 17, 18) auch vorgeschlagen. Durch Einbau von ¹⁴C-markiertem Phenylalanin und Tyrosin in Tylophorin (16) konnte gezeigt werden, dass auch hier die C-Atome 5 und 6 resp. 7 und 8 aus zwei verschiedenen Molekülen stammen, wie das auch für Juliprosopin angenommen werden muss [27]. Für Elaeokanin (17) wurde postuliert, dass ein Polyketid an das Dihydropyrrol kondensiert [28].

Schema 8



8. Zusammenfassung

Aus *Prosopis juliflora* A. DC. (Leguminosae) wurde das Alkaloid Juliprosopin (2) isoliert und dessen Struktur mit Hilfe spektroskopischer Untersuchungen und chemischer Abbaureaktionen bestimmt.

Der Piperidinteil wurde vor allem mit spektroskopischen Daten (MS., ^1H -NMR., ^{13}C -NMR.) von Juliprosopin und den Derivaten 19, 20 und 21 aufgeklärt. Der zentrale Indolizidinteil und sein Substitutionsmuster konnten hauptsächlich aufgrund des Hofmann-Abbauproduktes 28 und dessen Hydrierungsprodukte 30 und 31 bestimmt werden, wobei die Lage der Doppelbindung nur aus dem ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektrum von Juliprosopin selber hervorgeht. Durch Ozonolyse des Hofmann-Abbauproduktes 28 erhielt man die beiden Molekülteile 33 und 35. Mit den Massenspektren von 33 und 35 und von Juliprosopin konnte gezeigt werden, dass die Alkylketten beide zehn Kohlenstoffatome enthalten.

Biogenetisch stellt man sich vor, dass Juliprosopin durch Kondensation zweier (monomerer) "Prosopis-Alkaloide" und Dihydropyrrol entstanden ist.

B. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Trocknung von CHCl_3 - und CH_2Cl_2 -Phasen über Na_2SO_4 ; Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer bei ca. 12 Torr und einer Wasserbadtemperatur von 40° ; Trocknung von Präparaten im Hochvakuum bei ca. 0,005 Torr. - Präparative Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC.) an Merck Lichroprep SI 60 (24 - 40 mm, Säule 500 x 16,5 mm) mit einem Varian Aerograph (UV.-Detektor bei 250 nm). Säulenchromatographie an Aluminiumoxid Woelm basisch (durch H_2O -Zusatz auf Aktivität III gebracht), Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel HF₂₅₄ und Aluminiumoxid HF₂₅₄ (Merck); präparative DC. an Kieselgel 60 PF₂₅₄ und Aluminiumoxid PF₂₅₄ (Merck). Sichtbarmachung der Flecken durch Kaliumiodoplatinat-Reagens (KIP). Alle Produkte sind farblose zähflüssige Öle oder Lacke und geben, falls nicht anders angegeben, mit KIP eine violette Färbung. - IR.-Spektren (in CHCl_3) auf Perkin-Elmer, Modell 297, Daten in cm^{-1} . NMR.-Spektren auf Varian XL 100 (^{13}C , 25,2 MHz) und auf Varian XL 200 (^1H , 200 MHz) in CDCl_3 , chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm) als internen Standard; Kopplungskonstanten J in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett, br. = breit; auf die sehr komplexen m im Aliphatenbereich (ca. 2,2 - 1,2 ppm) wird nicht eingegangen. - Niederaufgelöste Massenspektren (MS.) bei 70eV auf Varian MAT 112 S (A), Varian MAT 112 (B) und Varian MAT 711 (C). Angabe der charakteristischen Signale in m/z (rel. %); hochaufgelöste MS. bei 70eV auf Varian MAT 711 in Verbindung mit dem Data-System SS-100 MS (Varian MAT); die Intensitäten der Signale in den MS. sind sehr schlecht reproduzierbar und hängen stark vom Geräte-Typ und den Aufnahmebedingungen ab. Abkürzungen: TMS = Tetramethylsilan.

1. Isolierung

Die Isolierung wurde mit Blättern von *Prosopis juliflora* A. DC., die in Madras (Indien) gesammelt wurden, durchgeführt. Die Wurzeln, Stämme und Samen wurden ebenfalls untersucht; die Wurzeln enthalten 0,2%, der Stamm 0,05% und die Samen nur Spuren der gleichen Alkaloidmischung wie die Blätter (DC.-Evidenz).

5 kg getrocknete und pulverisierte Blätter wurden nach Extraktion mit Hexan entfettet und anschliessend 3mal mit CH_3OH perkoliert und die Methanol-Extrakte i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand mit 3 l 0,2N HCl gerührt und die Lösung nach 16 Std. filtriert. Die wässrige Lösung wurde anschliessend mit CH_2Cl_2 zur Entfernung des nichtbasischen Materials ausgeschüttelt, dann mit NH_3 -Lösung basisch gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Waschen mit wässriger NaCl-Lösung, Trocknen und Abdampfen der CH_2Cl_2 -Phase blieben 75 g Rohalkaloide als zähflüssiges Öl zurück (ca. 1,5% bezogen auf getrocknete Blätter).

21 g Rohalkaloide wurden an 800 g Alox mit CHCl_3 /Diäthylamin 99:1, anschliessend mit CHCl_3 / CH_3OH 97:3 und am Schluss mit CH_3OH chromatographiert. Die unpolarste Fraktion (4,9 g) enthielt fast nur Juliprosopin (2), die mittlere (3,2 g) enthielt Isojuliprosopin und die polarste Fraktion (9,5 g) bestand aus zwei weiteren Alkaloiden, zur Hauptsache aus Juliprosin und Isojuliprosin. Weitere Chromatographie der unpolarsten Fraktion an Alox mit CHCl_3 lieferte 3,5 g DC.-reines 2 als hellgelben Lack.

Zur Charakterisierung wurde eine kleine Menge Juliprosopin durch HPLC. gereinigt, zuerst mit CHCl_3 / CH_3OH /25proz. NH_3 -Lösung 90:10:1 (Flussrate 660 ml/Std., 15 bar), darauf mit Pentan/Diäthyläther/ CH_3OH /25proz. NH_3 -Lösung 10:60:30:1,5 (990 ml/Std., 20 bar). Das so isolierte Juliprosopin war im DC. (Alox, Kieselgel) einheitlich, ebenso im HPLC. (Merck Lichrosorb SI 60 (5 μm), 2 Säulen von 250 x 4,5 mm gekoppelt, 250 x 4,5 mm und 250 x 4 mm), CHCl_3 / CH_3OH /25proz. NH_3 -Lösung 90:10:1 (80 ml/Std., 145 bar) und Pentan/Diäthyläther/ CH_3OH /25proz. NH_3 -Lösung 10:60:20:1,5 (120 ml/Std., 135 bar).

2. Juliprosopin (2).

Farbloser Lack. - KIP: violett. - $[\alpha]_D^{20} = + 0,7^\circ$ (Aethanol, $c = 1,05$), $[\alpha]_D^{20} = + 10,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,15$). - UV.: keine Absorptionen oberhalb 220 nm. - IR. (CH_2Cl_2): 3500, 3040, 2930, 2860, 1460, 1435, 1390, 1370, 1320, 1235, 1170, 1115, 1090, 965, 890. - $^1\text{H-NMR}$.: 5,34 (s, H-C(7''')); 3,54 (br. s, H-C(3), H-C(3')); 3,32 (d, $J = 16$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5''')$); 3,17 (dxd, je $J \approx 8$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(3''')$); 2,74 (qaxd, $J = 7$ und ca. 1, H-C(2), H-C(2')); 2,62 (d, $J = 16$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(5''')$); 2,61 - 2,42 (m, H-C(6), H-C(6')); 2,2 - 1,2 (m, 59 H, darin s-artiges m bei 1,26 $\approx$ 32 H); 1,09 (d, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$, $\text{H}_3\text{C-C}(2')$); -Entkopplungen: 3,32 $\rightarrow$ 2,62 (s); 2,74 $\rightarrow$ 1,09 (s); 1,09 $\rightarrow$ 2,74 (d, $J \approx 1$). - $^{13}\text{C-NMR}$.: s. Tabelle. - MS. (B): 629 ($\text{M}^{+\cdot}$, 45, $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_2$), 611 (11), 573 (14, $\text{C}_{37}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}$), 572 (10), 389 (95, $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$), 375 (12), 373 (14), 371 (14), 114 (100, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$), 96 (53), 70 (92).

3. N,N',O,O'-Tetraacetyljuliprosopin (19).

Mit einem Gemisch von 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 4:1 wurden 35 mg 2 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach Eindampfen des Gemisches und Chromatographie an Alox ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1) wurden 40 mg 19 erhalten. IR.: 1730, 1625. - $^1\text{H-NMR}$.: 5,33 (s, H-C(7''')); 4,97 (qaxd, $J = 6,5$ und 5, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 4,9 - 4,7 (m, H-C(3), H-C(3')); 4,7 - 4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 4,23 (qaxd, $J = 6,5$ und 5, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 3,8 - 3,6 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 3,32 (d, $J = 16$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5''')$); 3,17 (dxd, je $J \approx 8$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(3''')$); 2,61 (d, $J = 16$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(5''')$); 2,2 - 1,1 (m); 2,10 (s, 6 H, 2 CH_3CON). Entkopplungen: 4,78 $\rightarrow$ 4,97 (qa) und 4,23 (qa); 1,15 $\rightarrow$ 4,97 (d) und 4,23 (d). - MS. (C): 797 ($\text{M}^{+\cdot}$, 20, $\text{C}_{48}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_6$), 791 (5), 754 (8), 473 (100, $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3$), 459 (5), 413 (6), 198 (12, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$), 156 (22, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$), 138 (8, $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$), 96 (19, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$). Nach Behandlung von 2 mit Acetanhydrid- d_6 /Pyridin wurde entsprechend N,N',O,O'-Tetrakis(trideuterioacetyl)juliprosopin (19-d₁₂) erhalten. - MS. (B): 809 ($\text{M}^{+\cdot}$, 50), 808 (100), 807 (88), 806 (35), 763 (12), 762 (17), 761 (10), 605 (6), 604 (11), 479 (24), 478 (78), 477 (40), 465 (6), 464 (11), 463 (5), 204 (85), 203 (34), 160 (80), 159 (18), 97 (52), 96 (28).

4. N,N'-Diacetyljuliprosopin (20).

Eine Lösung von 2,8 g 2, 10 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin wurde 16 Std. bei 20° gerührt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in 25 ml 99,5proz. Aethanol gelöst, mit 4 g pulverisiertem KOH versetzt und 1 Std. bei 20° gerührt. Es wurde H₂O zugegeben, Aethanol abgedampft, mit CH₂Cl₂ extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde auf 120 g Alox mit CH₂Cl₂/CH₃OH 49:1 chromatographiert; es wurden 2,3 g 20 erhalten. - IR.: 1620. - ¹H-NMR.: 5,35 (s, H-C(7'''))); 4,93 (qaxd, je J ≈ 6, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 4,7 - 4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 4,07 (qaxd, ca. 1 H, je J ≈ 6, H-C(2), H-C(2'))); 3,9 - 3,6 (m, ca. 3 H, H-C(3), H-C(3'), H-C(6), H-C(6'))); 3,32 (d, J = 16, H_{eq}-C(5'''))); 3,17 (dxd, je J ≈ 8, H_{eq}-C(3'''))); 2,62 (d, J = 16, H_{ax}-C(5'''))); 2,2 - 1,1 (m); 2,12 (s, 6 H, 2 CH₃CON). - ¹³C-NMR.: s. Tabelle. - MS. (A): 713 (M⁺, 21), 670 (4), 557 (3), 431 (75), 429 (5), 417 (5), 415 (3), 156 (48), 114 (100), 96 (22), 84 (8), 81 (8), 70 (51). Durch Hydrolyse von 19-d₁₂ mit 10proz. äthanolischer KOH und Aufarbeitung entsprechend dem undeutierten Derivat wurde N,N'-Bis(trideuterioacetyl)juliprosopin (20-d₆) erhalten. - MS. (B): 719 (M⁺, 35), 718 (66), 717 (65), 716 (42), 715 (19), 673 (9), 672 (16), 671 (14), 560 (7), 559 (11), 434 (46), 433 (100), 432 (66), 420 (9), 419 (14), 418 (8), 417 (7), 159 (42), 158 (23), 115 (96), 114 (34), 97 (21), 96 (17), 70 (47).

5. N,N'-Dimethyljuliprosopin (21).

Mit 8 ml 38proz. Formaldehyd-Lösung und 2 ml Ameisensäure wurden 210 mg 2 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 25proz. Ammoniak basisch gestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Schichtchromatographie (Alox; untere Phase von CH₂Cl₂/CH₃OH/25proz. Ammoniak 98:2:5) des Rückstandes ergab 151 mg 21. - ¹H-NMR.: 5,35 (s, H-C(7'''))); 3,55 (s, H-C(3), H-C(3'))); 3,33 (d, J = 16, H_{eq}-C(5'''))); 3,18 (dxd, je J ≈ 8, H_{eq}-C(3'''))); 2,8 - 1,2 (m); 2,63 (d, J = 16, H_{ax}-C(5'''))); 2,17 (s, 2 CH₃N); 1,19 (d, J = 6, H₃C-C(2), H₃C-C(2')). - ¹³C-NMR.: s. Tabelle. - MS. (C): 657 (M⁺, 8, C₄₂H₇₉N₃O₂), 642 (2), 639

(3), 624 (6), 612 (5), 600 (24, $C_{39}H_{74}N_3O$), 557 (8, $C_{37}H_{69}N_2O$), 403 (16, $C_{26}H_{47}N_2O$), 389 (4, $C_{25}H_{45}N_2O$), 387 (4, $C_{25}H_{43}N_2O$), 385 (2), 371 (3), 347 (4), 128 (100), 110 (13), 84 (8), 70 (12).

6. 6''',7'''-Dihydrojuliprosopin (22).

In 15 ml Eisessig wurden 215 mg 2 in Gegenwart von 100 mg PtO_2 bei 3,5 atm H_2 und 20° 16 Std. hydriert. Die filtrierte Lösung wurde mit NH_3 -Lösung basisch gestellt, mit $CHCl_3$ extrahiert und der $CHCl_3$ -Auszug abgedampft. Nach Chromatographie an Aloxplatten (untere Phase von $CHCl_3/CH_3OH/25$ proz. Ammoniak 97:3:5) erhielt man 138 mg 22, das sich auf verschiedenen DC.-Systemen nicht von 2 unterscheidet. - 1H -NMR.: 3,54 (s, H-C(3), H-C(3')); 3,16 - 2,84 (m, H_{eq} -C(3'''), H_{eq} -C(5''')); 2,74 (qaxd, J = 6,5 und 1,5, H-C(2), H-C(2')); 2,6 - 2,4 (m, H-C(6), H-C(6')); 2,2 - 1,1 (m); 1,06 (d, J = 6,5, H_3C -C(2), H_3C -C(2')). - ^{13}C -NMR.: s. Tabelle. - MS. (A): 631 (M^{+} , 12), 630 (22), 613 (63), 595 (14), 574 (27), 557 (58), 546 (11), 545 (13), 519 (14), 518 (13), 391 (5), 389 (18), 377 (11), 375 (4), 374 (8), 373 (15), 114 (100), 110 (24), 98 (10), 97 (11), 96 (33), 84 (30), 70 (45).

7. N,N',O,O'-Tetraacetyl-6''',7'''-dihydrojuliprosopin (23).

Behandlung von 50 mg 22 mit Acetanhydrid/Pyridin, Eindampfen des Gemisches und Chromatographie an Alox (CH_2Cl_2/CH_3OH 99:1) ergaben 42 mg 23. - IR.: 1735, 1630. - MS. (C): 799 (M^{+} , 24), 798 (29), 756 (58), 740 (22), 696 (20), 601 (44), 475 (46), 473 (47), 461 (96), 433 (64), 198 (68), 156 (94), 143 (38), 110 (40), 96 (100), 84 (40), 70 (36).

8. N,N'-Diacetyl-6''',7'''-dihydrojuliprosopin (24).

Eine Lösung von 33 mg 23 in 2 ml 99,5proz. Aethanol wurde mit 200 mg fein pulverisiertem KOH 1 Std. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung analog Versuch 4 und Chromatographie an Alox mit CH_2Cl_2/CH_3OH 92:8 wurden 23 mg 24 erhalten. - IR.: 1625. -

$^1\text{H-NMR.}$: 5,05 - 4,85 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 4,7 - 4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 4,2 - 4,0 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 3,9 - 3,65 (m, ca. 3 H, H-C(3), H-C(3'), H-C(6), H-C(6')); 3,22 - 2,84 (m, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(3''')$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5''')$); 2,4 - 1,1 (m); 2,12 (s, 2 CH_3CON). - MS. (A): 715 (M^{+} , 9), 672 (8), 655 (4), 654 (4), 559 (14), 545 (2), 531 (3), 517 (3), 503 (2), 489 (4), 475 (3), 461 (5), 447 (7), 433 (12), 431 (11), 419 (25), 405 (4), 391 (23), 377 (4), 373 (4), 156 (48), 138 (6), 124 (7), 122 (9), 114 (100), 110 (38), 96 (44), 84 (60), 70 (53).

9. N,N'-Dimethyl-6'''-7'''-dihydrojuliprosopin (25).

Die Methylierung von 40 mg 22 analog Versuch 5 lieferte 24 mg 25. - MS. (B): 659 (M^{+} , 4), 658 (7), 644 (4), 641 (4), 603 (18), 602 (40), 588 (20), 585 (14), 571 (7), 559 (9), 546 (17), 532 (5), 531 (5), 405 (3), 403 (3), 391 (4), 389 (4), 387 (4), 128 (100), 114 (15), 110 (27), 98 (7), 96 (10), 84 (22), 70 (15).

10. Oxidation von N,N'-Diacetyljuliprosopin (20).

Zu 50 mg 20 in 5 ml Aceton wurde bei -10° langsam Jones-Reagens bis zur bleibenden Orangefärbung getropft. Danach wurde noch 10 Min. unter Kühlung gerührt, das überschüssige Reagens mit CH_3OH zerstört, mit NH_3 -Lösung basisch gestellt und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Phase wurde mit H_2O gewaschen, eingedampft und der Rückstand an Alox ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1) chromatographiert, wobei 11 mg 26 isoliert wurden. - IR.: 1720, 1630. - MS.: 709 (M^{+} , 74), 667 (11), 666 (14), 555 (12), 429 (70), 415 (20), 154 (21), 126 (42), 112 (89), 84 (100), 70 (67).

11. Hofmann-Base 28.

Eine Lösung von 520 mg 20 in Nitromethan wurde mit 10 ml CH_3I zuerst 1 Std. bei 20° gerührt, nachher noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht und eingedampft. Der Rückstand - N,N'-Diacetyl-N(4''')-methyljuliprosopiniumjodid (27) - wurde in

CH₃OH aufgenommen und auf einen Anionentauscher in OH⁻-Form aufgetragen (Amberlite IRA-400 (Cl⁻-Form) mit 5proz. NaOH-Lösung und nachher mit H₂O/CH₃OH 1:1 gewaschen). Darauf wurde mit H₂O/CH₃OH eluiert. Die mit KIP reagierenden Fraktionen wurden eingedampft und i.HV. getrocknet. Der Rückstand wurde mit einer frisch zubereiteten Lösung von 60 mg Kalium in 50 ml t-Butylalkohol versetzt und 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde mit Salzsäure auf pH 3 gebracht zur Trockne eingedampft. Dann wurde NH₃-gesättigtes Chloroform zugegeben und wieder abgedampft. Nach Chromatographie an Alox-Platten in CH₂Cl₂/CH₃OH 92:8 wurde 394 mg 28 erhalten. In verschiedenen DC.-Systemen zeigte N,N'-Diacetyl-N(4''')-methyl-5''',8'''-dihydro-4''',5'''-secojuliprosopin (28) den gleichen Rf-Wert wie 20.

Zur Analyse wurde 28 noch weiter mit HPLC. gereinigt (CHCl₃/CH₃OH/25proz. NH₃-Lösung 95:5:0,3, Flussrate 990 ml/Std., 20 bar). - ¹H-NMR.: 5,77 (br. s, H-C(7''')); 5,05 - 4,9 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 4,90 (br. s, H-C(5''') cis zu C(7''')); 4,65 (br. s, H-C(5''') trans zu C(7''')); 4,65 - 4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 4,2 - 4,0 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 3,9 - 3,6 (m, ca. 3 H, H-C(3), H-C(3'), H-C(6), H-C(6'))); 3,24 (dxd, je J ≈ 8, H-C(3''') cis zum einsamen Elektronenpaar des N(4''')); 3,10 (dxd, je J ≈ 7, H-C(9''')); 2,4 - 1,2 (m); 1,19 (d, J = 7, H₃C-C(2), H₃C-C(2')). - ¹³C-NMR.: s. Tabelle. - MS. (A): 727 (M⁺, 4), 684 (2), 571 (5), 445 (30), 443 (3), 431 (9), 429 (3), 403 (13), 156 (39), 150 (38), 114 (100), 110 (89), 97 (70), 96 (32), 94 (9), 84 (88).

Durch Verwendung von CD₃I wurde entsprechend die deuterierte Hofmann-Base 28-d₃ erhalten. - MS. (A): 730 (M⁺, 17), 729 (20), 728 (20), 727 (17), 448 (18), 447 (25), 446 (20), 445 (10), 434 (9), 433 (12), 432 (9), 431 (7), 406 (7), 405 (11), 404 (11), 403 (6), 165 (12), 164 (13), 163 (12), 162 (7), 156 (39), 153 (14), 152 (28), 151 (30), 150 (31), 149 (18), 148 (10), 138 (10), 137 (10), 136 (13), 135 (12), 124 (10), 123 (13), 122 (12), 114 (100), 113 (20), 112 (43), 111 (49), 110 (34), 109 (12), 108 (12), 100 (16), 99 (38), 98 (50), 97 (43),

96 (51), 95 (17), 94 (13), 87 (34), 86 (54), 85 (47), 84 (33).

12. N,N',O,O'-Tetraacetyl-N(4''')-methyl-5''',8'''-didehydro-4''',5'''-secojuliprosopin (29) durch Acetylierung von 28.

Aus 14 mg 28 wurden analog Versuch 3 11 mg 29 erhalten. - $^1\text{H-NMR.}$: 5,77 (br. s, H-C(7''')); 4,97 (qaxd, je J $\approx$ 6, ca 1 H, H-C(2), H-C(2')); 4,90 (br. s, H-C(5''') cis zu C(7''')); 4,9 - 4,7 (m, H-C(3), H-C(3')); 4,65 (br. s, H-C(5''') trans zu C(7''')); ca. 4,60 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 4,23 (qaxd, je J $\approx$ 6, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 3,8 - 3,65 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 3,35 - 3,2 (m, H-C(3''')) cis zum einsamen Elektronenpaar des N(4''')); 3,12 (dxd, je J $\approx$ 7, H-C(9''')); 2,2 - 1,1 (m). - MS. (A): 811 (M^{+} , 29), 768 (6), 613 (4), 487 (35), 474 (9), 473 (10), 445 (9), 406 (5), 198 (18), 162 (11), 156 (31), 150 (29), 148 (14), 138 (10), 110 (100), 97 (83), 96 (45), 84 (36).

13. Hydrierung von 28.

Eine Lösung von 32 mg 28 in 3 ml Aethanol wurde über 30 mg 10proz. Pd/C 16 Std. hydriert. Nach Filtration, Eindampfen der Lösung und Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz.}$ NH_3 85:15:2) wurden 10,9 mg 30 und 11,7 mg 31 erhalten. N,N'-Diacetyl-N(4''')-methyl-6''',7'''-dihydro-4''',5'''-secojuliprosopin (30): $^1\text{H-NMR.}$: 5,0 - 4,8 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 4,7 - 4,45 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6')); 4,2 - 3,95 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 3,9 - 3,5 (m, ca. 3 H, H-C(3), H-C(3'), H-C(6), H-C(6')); 3,3 - 3,0 (m, H-C(3''')) cis zum einsamen Elektronenpaar an N(4''')); 2,25; 2,24 und 2,23 (3 s, $\text{H}_3\text{C-N}(4'''))$ 2,11 (s, 2 CH_3CON); 2,1 - 1,0 (m); 0,85 und 0,84 (2 d, J = 6, 3 H-C(5''')). - MS. (C): 731 (M^{+} , 0,5), 730 (1), 688 (2), 670 (1), 575 (1), 431 (1), 403 (1), 390 (1), 389 (2), 387 (1), 324 (1), 282 (1), 264 (1), 156 (13), 114 (34), 96 (17), 84 (100).

N,N'-Diacetyl-N(4''')-methyl-6''',7'''-dihydro-4''',5''';4''',9'''-disecojuliprosopin (31): $^1\text{H-NMR.}$: 5,0 - 4,8 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2')); 4,7 - 4,45 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'));

4,2 - 3,95 (m, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 3,9 - 3,5 (m, ca. 3 H, H-C(3), H-C(3'), H-C(6), H-C(6'))); 2,60 (t, J = 7, 2 H-C(3'''))); 2,46 (s, H₃C-N(4'''))); 2,12 (s, 2 CH₃-CON); 1,9 - 1,0 (m); 0,81 (d, J = 6, 3 H-C(5''')). - MS. (C): 733 (M⁺, 1), 732 (1), 704 (2), 690 (6), 673 (4), 672 (6), 647 (3), 605 (3), 577 (7), 549 (7), 451 (9), 437 (12), 409 (31), 395 (14), 338 (23), 156 (94), 114 (100), 110 (11), 96 (65), 86 (22), 84 (36), 70 (57), 69 (34), 57 (30), 55 (39), 44 (100).

Entsprechend wurden aus 28-d₃, 30-d₃ und 31-d₃ erhalten.

30-d₃: MS. (C): 734 (M⁺, 1), 733 (2), 732 (2), 731 (1), 691 (2), 690 (2), 689 (1), 434 (1), 433 (1), 432 (1), 431 (1), 406 (1), 393 (1), 392 (2), 391 (2), 390 (3), 389 (3), 388 (6), 376 (1), 375 (1), 374 (1), 373 (1), 156 (15), 114 (26), 97 (16), 96 (17), 87 (100), 86 (79), 85 (51), 84 (25).

31-d₃: MS. (C): 736 (M⁺, 1), 735 (2), 734 (2), 733 (1), 693 (9), 692 (7), 691 (6), 676 (5), 675 (10), 674 (6), 647 (6), 580 (7), 579 (5), 454 (5), 440 (6), 412 (17), 411 (11), 410 (9), 409 (6), 398 (7), 397 (5), 338 (15), 156 (62), 114 (100), 112 (8), 110 (5), 96 (30), 87 (15), 86 (14), 84 (14), 70 (15), 69 (16), 55 (24), 47 (26), 46 (20), 45 (13), 44 (32).

14. Deuterioacetylierung von 31.

Aus 11 mg 31 wurden analog Versuch 3 mit Acetanhydrid-d₆ 9,1 mg N,N'-Diacetyl-N(4''')-methyl-O,O',N(4''')-tris(trideuterioacetyl)-6''',7'''-dihydro-4''',5''':4''',9'''-disecojuliprosopin (32-d₉) erhalten. - KIP.: braun-gelb. - ¹H-NMR.: 4,96 (qaxd, je J ≈ 6,5, ca. 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 4,9 - 4,7 (m, H-C(3), H-C(3'))); 4,7 - 4,5 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 4,22 (qaxd, je J ≈ 6,5, 1 H, H-C(2), H-C(2'))); 3,8 - 3,65 (m, ca. 1 H, H-C(6), H-C(6'))); 3,33 und 3,24 (2 t, J = 7,5, 2 H-C(3'''))); 2,96 und 2,90 (2 s, H₃C-N(4'''))); 2,09 (s, 2 CH₃CO); 2,0 - 1,1 (m); 0,81 und 0,80 (2 d, J = 6, 3 H-C(5''')). - MS. (C): 868 (M⁺, 1), 853 (1), 825 (51), 762 (49), 667 (6), 625 (6), 562 (13), 541 (6), 527 (5), 499 (21), 485 (6), 383 (9), 201 (64), 159 (100), 138 (35), 96 (91), 89 (14), 45 (56).

15. Ozonolyse von 28.

Durch eine Lösung von 110 mg 28 in 6 ml CH_3OH wurde unter Kühlung mit Isopropylalkohol/Trockeneis während 6 Min. Ozon (0,3 g/Std.) geleitet. Darauf wurden 20 mg NaBH_4 zugegeben und 40 Min. gerührt; während dieser Zeit wurden noch 2mal 10 mg NaBH_4 zugegeben. Nach Zugabe von H_2O wurde CH_3OH abgedampft, die H_2O -Phase mit K_2CO_3 gesättigt, mit CHCl_3 extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Chromatographie an Alox ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 92:8) wurden 15,9 mg 33 und 3,1 mg 35 isoliert.

N-Acetyl-6-(11,12-dihydroxydodecyl)-3-hydroxy-2-methylpiperidin (33): KIP.: braun-gelb. - MS. (A): 357 (M^{+} , 2), 339 (1), 326 (31), 314 (2), 308 (3), 296 (2), 284 (7), 266 (9), 156 (80), 114 (100), 96 (14).

N-Acetyl-3-hydroxy-6-(11-hydroxy-11-(N-methyl-2-pyrrolidinyl)undecyl)-2-methylpiperidin (35): MS. (A): 410 (M^{+} , 0), 326 (3), 156 (40), 114 (39), 96 (9), 84 (100).

Die Behandlung von 33 und 35 mit Acetanhydrid nach üblichen Bedingungen ergab die Tetraacetyl-Verbindung 34 bzw. Triacetyl-Verbindung 36.

34: MS. (A): 483 (M^{+} , 0), 423 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}$, < 1), 368 (2), 198 (28), 156 (22), 138 (7), 96 (21), 43 (100).

36: MS. (A): 494 (M^{+} , < 1), 403 (1), 368 (1), 198 (20), 156 (17), 138 (4), 128 (4), 96 (15), 84 (100), 43 (18).

C. Literaturverzeichnis

- [1] R. Ott-Longoni, N. Viswanathan & M. Hesse, *Helv.* im Druck.
- [2] V.U. Ahmad, A. Basha & W. Haque, *Z. Naturforsch.* 33b, 347 (1978).
- [3] Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur & R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belges* 81, 443 (1972).
- [4] J. Parente, J. Herrera, J.C. Oberti & H.R. Juliani, *An. Asoc. Quim. Argentina* 60, 527 (1972).
- [5] G.A. Moro, M.N. Graziano & J.D. Coussio, *Phytochemistry* 14, 827 (1975).
- [6] K. Jewers, M.J. Nagler, K.A. Zirvi & F. Amir, *Phytochemistry* 15, 238 (1976).
- [7] D. Lythgoe & M.J. Vernengo, *Tetrahedron Lett.* 1967, 1133.
- [8] R.J. Highet, *J. Org. Chem.* 29, 471 (1964); W.Y. Rice & J.L. Coke, *J. Org. Chem.* 31, 1010 (1966).
- [9] I. Christofidis, A. Welter & J. Jadot, *Tetrahedron* 33, 977 (1977).
- [10] I. Christofidis, A. Welter & J. Jadot, *Tetrahedron* 33, 3005 (1977).
- [11] M. Spiteller-Friedmann & G. Spiteller, *Monatsh. Chem.* 95, 1234 (1964); J.L. Coke & W.Y. Rice, *J. Org. Chem.* 30, 3420 (1965).
T.R. Govindachari, K. Nagarajan & N. Viswanathan, *Tetrahedron Lett.* 1965, 1907.
- [12] G.J.H. Rall, T.M. Smallberger & H.L. de Waal, *Tetrahedron Lett.* 1967, 3465.

- [13] Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur & R. Goutarel, Bull. Soc. Chim. Belges 81, 425 (1972).
- [14] A Specialist Periodical Report, The Alkaloids, Chem. Soc., Vol. 1-9.
M. Hesse, "Alkaloidchemie", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1978), S. 48.
- [15] T.A. Crabb, in E.F. Mooney's "Annual Reports on NMR Spectroscopy" 6A, 317 (1975).
- [16] J. Bruneton & A. Cavé, Tetrahedron Lett. 1975, 739.
- [17] E. Brown & A. Bourgouin, Chem. Lett. 1974, 109; E. Brown & A. Bourgouin, Tetrahedron 31, 1047 (1975); E. Brown & A. Bonte, Tetrahedron Lett. 1975, 2881.
- [18] H. Booth in J.W. Emsley, J. Feeney & L.H. Sutcliffe's "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" 5, 341 (1969); J. Bruneton & A. Cavé, Tetrahedron Lett. 1975, 739; T.P. Forrest & S. Ray, Can. J. Chem. 49, 1774, (1971); R.T. LaLonde, N. Muhammad & C.F. Wong, J. Org. Chem. 42, 2113 (1977).
- [18a] P.C. Wälichli & C.H. Eugster, Helv. 61, 885 (1978); P. Rüedi & C.H. Eugster, Helv. 61, 899 (1978).
- [19] J.W. Scott, L.J. Durham, H.A.P. de Jongh, U. Burckhardt & W.S. Johnson, Tetrahedron Lett. 1967, 2381; J. Quick, C. Mondello, M. Humora & T. Brennan, J. Org. Chem. 43, 2705 (1978); M. Natsume & M. Ogawa, Heterocycles 14, 169 (1980).
- [20] T.P. Pitner, W.B. Edwards, R.L. Bassfield & J.F. Whidby, J. Am. Chem. Soc. 100, 246 (1978).
- [21] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl & W. Simon, "Tabellen zur Aufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden", Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,

New York 1976, S. C 10.

- [22] E. Wenkert, J.S. Bindra, C.-J. Chang, D.W. Cochran & F.M. Schell, Acc. Chem. Res. 7, 46 (1974).
- [23] G. Ellis & R.G. Jones, J. Chem. Soc. Perkin II 1972, 437; F. Bohlmann & R. Zeisberg, Chem. Ber. 108, 1043 (1975).
- [24] H. Booth & D.V. Griffiths, J. Chem. Soc. Perkin II 1973, 842.
- [25] E. Breitmeier & G. Bauer, "¹³C-NMR.-Spektroskopie", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1977, S. 56.
- [26] L.F. Johnson & W.C. Jankowski, "Carbon-13 NMR. Spectra", John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, 1972.
- [27] R.B. Herbert, F.B. Jackson & I.T. Nicolson, Chem. Commun. 1976, 865; R.B. Herbert, "A Specialist Periodical Report, The Alkaloids", Vol. 8, Chem. Soc. 1978, S. 6.
- [28] S.R. Johns & J.A. Lambertson in R.H.F. Manske's "The Alkaloids" 14, 345 (1973).

Dank

Für die Isolierung der Rohalkaloide danke ich Herrn Dr. N. Viswanathan und seinen Mitarbeitern. Weiter danke ich Herrn E. Schöpp für HPLC.-Trennungen, Frau Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren, den Herren H. Egli, T. Jenny und E. Vonbank für NMR.-Spektren, Herrn H. Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für IR.-Spektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für finanzielle Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn P. Dätwyler für wertvolle Diskussionen und Anregungen.

Lebenslauf

Am 21. Juli 1948 wurde ich, Rita Ott-Longoni, als Bürgerin von Murgenthal AG, in Luzern geboren. Ich besuchte in Wallisellen 6 Jahre die Primarschule und 3 Jahre die Sekundarschule. Anschliessend erwarb ich nach $4\frac{1}{2}$ Jahren Lehramtschule an der Kantonsschule Zürcher Oberland in Wetzikon 1968 das Maturitätszeugnis.

Im Herbst 1968 immatrikulierte ich mich an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich. Im Februar 1976 erlangte ich das Diplom als Naturwissenschaftler mit Hauptfach Organische Chemie. Anschliessend arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation. Sowohl die Diplomarbeit wie auch die Dissertation standen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Hesse.

Seit Oktober 1978 bin ich als Assistentin am Organisch-Chemischen Institut angestellt.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen, Uebungen und Praktika bei Frau Prof. V. Meyer und den Herren Professoren und Dozenten: K. Bernauer, H.J. Brandenberger, R. Buchecker, A. Dreiding, C.H. Eugster, H. Fischer, H.-J. Hansen, H.J. Hediger, M. Hesse, W. Kündig, H. Labhart, F. Laves, W. Ludwig, W.M. Meier, H.R. Oswald, W. von Philipsborn, M. Rey, P. Rüedi, H. Schmid, H. Staub, H. Streuli, M. Viscontini, B.L. van der Waerden, G. Wagnière, H. Werner, W.-D. Woggon.

